※※2013年4月改訂(第15版 ミリオペンの添付文書との統合に伴う改訂)
※2012年7月改訂

日本標準商品分類番号
87 2492

0642

抗糖尿病剤

劇薬
処方せん医薬品
(注意−医師等の処方せんにより使用すること)

ヒューマリン® 3/7注カート①
ヒューマリン® 3/7注ミリオペン®②※※

Humulin®3/7
ヒトニ相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液

貯 法:遮光、2〜8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

	①	②
承認番号	22000AMX01884	22300AMX00563
薬価収載	2008年12月	2011年11月
販売開始	1996年12月	**2011年11月**

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】※※

販売名		ヒューマリン3/7注カート	ヒューマリン3/7注ミリオペン
形態		カートリッジ	キット(カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット)
成分・含量(1カートリッジ又は1キット中)		ヒトインスリン(遺伝子組換え)300単位	
	添加物	プロタミン硫酸塩 0.73mg	
		酸化亜鉛 適量	
		濃グリセリン 48mg	
		m-クレゾール 4.8mg	
		液状フェノール 2.2mg	
		リン酸水素二ナトリウム七水和物 11.3mg	
		pH調節剤 適量	
含有比		速効型水溶性インスリン:中間型イソフェンインスリン=3:7	
性状・剤形		白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。(注射剤)	
pH		7.0〜7.8	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約0.8	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンの混合製剤である。
通常、成人では1回4〜20単位を1日2回、朝食前と夕食前30分以内に万年筆型注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4〜80単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
適用にあたっては本剤の作用時間、1mL当たりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
なお、糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

【使用上の注意】※※ ※

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
(4) 自律神経障害の患者[アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。(「副作用」の項参照)

(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
(7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。(「副作用」の項参照)	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
オクトレオチド		インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4．副作用

承認時における安全性評価対象例1428例中27例(1.89%)に副作用が報告され、主なものは注射部位障害(13例:0.91%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは6例(0.42%)で主なものはAST(GOT)/ALT(GPT)上昇(4例:0.28%)であった。また、使用成績調査における安全性評価対象例4588例中494例(10.77%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が報告され、このうち主なものは低血糖等の代謝・栄養障害(445例:9.70%)であった。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**:低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) **アナフィラキシーショック（0.1%未満）、血管神経性浮腫（頻度不明）**：アナフィラキシーショック（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症			アレルギー、蕁麻疹、発疹、そう痒感
神経系			治療後神経障害（主に有痛性）
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常		
注射部位		発赤、そう痒感	疼痛、腫脹、硬結、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
肝臓			肝機能異常
その他	浮腫		

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7．小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8．過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。（「副作用」の項参照）

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）

9．適用上の注意

(1) 投与時

＜カート＞

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

b 本剤はインスリンペン型注入器を用いて使用する。
また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ずインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

d 1本を複数の患者に使用しないこと。

＜ミリオペン＞

a 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後使用すること。

b 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

c 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

d 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]

e 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

f 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

＜カート＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

＜ミリオペン＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

d カートリッジの壁に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

10．その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。

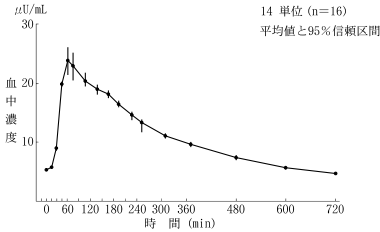
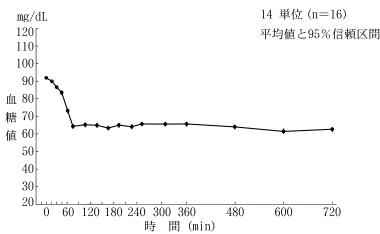
(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

健康成人男子16名にヒューマリン3/7注を14単位皮下注射して得られた血中濃度及びそれに対応する血糖値は次のとおりである。

1．皮下注射後の血中インスリン濃度

投与量（単位）	n	C_{max}（μU/mL）	T_{max}（min）	AUC（μU・min/mL）
14	16	25.5	65.6	7956

平均値と95％信頼区間

2．皮下注射後の血糖値

【臨床成績】※

インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として行われた臨床試験の成績の概要は次のとおりである。総症例は128例。1日投与量は、患者個々に症状に応じて主治医が決定した。
有効性解析対象症例のうち「極めて良好」あるいは「良好」と判定された症例は37.5％(48/128)であった。
有用度判定において、有用以上と判定された症例は50.0％(64/128)であった[2)]。

評価方法	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
平均1日投与量(単位)	91	21.8	22.9	23.0
平均空腹時血糖値(mg/dL)	53	147	154	144
平均HbA1c[注)](％)	83	8.05	8.16	8.17

注）本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値／NGSP値として標準化される前に測定された値である。

【薬効薬理】

1．血糖降下作用

(1) ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27～28単位/mgであった。

(2) 健康成人男子にヒューマリンR注は0.1単位/kgを、ヒューマリンN注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた[3)]。

2．作用機序

(1) 下記の作用の結果として血糖が降下する[4)]。
1) 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
2) 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
3) 肝臓における解糖系の促進

(2) 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　ヒトインスリン（遺伝子組換え）（JAN）［日局］
　　　　　Insulin Human（Genetical Recombination）
分子式：　$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_{6}$
分子量：　5807.57
構造式：　アミノ酸21個のA鎖とアミノ酸30個のB鎖が、S-S結合で連結されたポリペプチドである。
性状　：　白色の粉末である。水又はエタノール（95）にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

注射剤 3mL（100単位/mL）：2カートリッジ
注射剤 3mL（100単位/mL）：2キット

【主要文献及び文献請求先】

1) Herings, R. M. C. et al.：Lancet, 345, 1195（1995）
2) 小坂樹徳 他：基礎と臨床, 27(6), 2171（1993）
3) 小坂樹徳 他：最新医学, 43(3), 590（1988）
4) 葛谷健：インスリン－分子メカニズムから臨床へ, pp. 90-95, 講談社（1996）

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30

®：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0642JJAP